

TRABAJOS DE GRADO Y/O POSGRADO

Relación entre el gluten y la ataxia en personas adultas: revisión sistemática

Relationship between gluten and ataxia in adults: systematic review

María Montiel López

Graduada en Enfermería. Universidad Rey Juan Carlos (Madrid).

FECHA DE RECEPCIÓN: 04/02/2025. FECHA DE ACEPTACIÓN: 11/03/2025. FECHA DE PUBLICACIÓN: 31/07/2025.

DOI: <https://doi.org/10.60108/ce.320>

Cómo citar este artículo: Montiel López, M., Relación entre el gluten y la ataxia en personas adultas: revisión sistemática. *Conocimiento Enfermero* 29 (2025): 80-99.

Disponible en: <http://www.conocimientoenfermero.es>

RESUMEN

Introducción. Las proteínas del gluten, en personas sensibles, pueden dañar directa o indirectamente las redes nerviosas, siendo el sistema nervioso central y/o el periférico los primeros en verse afectados. Una de las enfermedades inmunomediadas provocadas por la ingesta del gluten es la ataxia por gluten, una ataxia esporádica idiopática presente en individuos sensibles y genéticamente susceptibles a la exposición al gluten, que cursa con o sin enteropatía, y resulta de un daño inmunológico al cerebelo por los anticuerpos contra el gluten.

Objetivos. El objetivo general de la revisión es analizar si existe relación entre la ingesta de gluten y la ataxia en personas adultas. Los objetivos específicos son: 1) describir la relación entre el gluten y el sistema nervioso, 2) definir la 'ataxia por gluten' y 3) examinar los tratamientos para la ataxia relacionados con el gluten.

Material y métodos. Revisión bibliográfica de las principales bases de datos internacionales: PubMed, Academic search complete, Cinhal, proQuest, ScienceDirect y SCOPUS, con artículos científicos publicados desde 2017 a 2021.

Resultados. En la búsqueda bibliográfica, realizada entre los meses de julio y octubre de 2021, se encontraron 515 artículos. Tras filtrar y aplicar los criterios de inclusión/exclusión, se obtuvieron finalmente 14 artículos que se utilizaron para llevar a cabo la revisión.

Conclusiones. La ataxia por gluten no es muy conocida ni por los profesionales sanitarios ni por la población en general. Sin embargo, diversos estudios sugieren que la dieta libre de gluten podría ser un tratamiento eficaz para la ataxia por gluten.

Palabras clave: ataxia por gluten; enfermedad celiaca; sensibilidad al gluten; dieta sin gluten.

ABSTRACT

Introduction. Gluten proteins, in susceptible individuals, can directly or indirectly damage nerve networks, the central and/or peripheral nervous system being the first systems to be affected. One of the immune-mediated diseases caused by gluten ingestion is gluten ataxia, an idiopathic sporadic ataxia that is prominent in individuals who are sensitive and genetically susceptible to gluten exposure. Gluten ataxia may occur with or without enteropathy, and results from immunological damage to the cerebellum by antibodies against gluten.

Objectives. The overall objective of the review is to examine whether there is a relationship between gluten intake and ataxia in adults. The specific objectives are 1) to describe the relationship between gluten and the nervous system, 2) to define 'gluten ataxia' and 3) to examine gluten-related treatments for ataxia.

Material and methods. Bibliographic review of the main international databases: PubMed, Academic search complete, Cinhal, proQuest, ScienceDirect and SCOPUS, with scientific articles published from 2017 to 2021.

Results. In the literature search carried out between July and October 2021, 515 articles were found. After filtering and applying the inclusion/exclusion criteria, 14 articles were finally selected and used to perform the review.

Conclusions. Gluten ataxia is not well known either by health professionals or by the general population. However, several studies suggest that the gluten-free diet could be an effective treatment for gluten ataxia.

Keywords: gluten ataxia; celiac disease; gluten sensitivity; gluten-free diet.

ACRÓNIMOS

AEM: Anticuerpos antiendomiso

AGA: Anticuerpos anti gliadina

ATGT: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

BAEP: Brainstem auditory evoked potentials (Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral)

BHE: Barrera hematoencefálica

EC: Enfermedad celiaca

EEG: Electroencefalografía

GA: Gluten ataxia (Ataxia por gluten)

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GAD: Descarboxilasa de ácido glutámico

GFD: Gluten-free diet (Dieta libre de gluten)

GRD: Gluten-related disorders (Trastornos relacionados con el gluten)

GS: Gluten sensitivity (Sensibilidad al gluten)

Ig: Inmunoglobulinas

MRS: Espectroscopía de resonancia magnética

NAA/Cr: Ratio N-acetilaspártato / creatinina

PDG: Antipéptidos desaminados de gliadina

PEV: Potenciales evocados visuales

SEP: Potenciales evocados somatosensoriales

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

TG6: Transglutaminasa 6

TMS: Estimulación magnética transcraneal

1. Introducción

Los granos del gluten (trigo, cebada y centeno) se han convertido en alimentos básicos en nuestra dieta y su consumo se ha visto aumentado por el avance en el procesamiento de los alimentos [1].

El término “gluten” se entiende como un conjunto de proteínas, principalmente las prolaminas (gliadina) y las glutelinas (glutenina), cuya exposición en personas susceptibles, puede dañar directa o indirectamente las redes nerviosas que controlan las funciones intestinales, siendo el sistema nervioso central (SNC) y/o periférico (SNP), el primero en verse afectado [1,2].

Los trastornos relacionados con el gluten (GRD) se refieren a un grupo de enfermedades inmunomediadas provocadas por la ingestión

del gluten, destacando la enfermedad celiaca (EC) y la sensibilidad al gluten (GS) no celiaca, entre otros [3].

La EC se define como un trastorno sistémico con base inmunológica, causado por la ingesta de gluten en personas con los haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Esta patología presenta una combinación variable de síntomas intestinales y extraintestinales asociados al consumo de alimentos con gluten, en presencia de una elevación de anticuerpos específicos en sangre (Tabla 1) y una lesión variable en la pared del duodeno [4].

Según el tipo de síntomas que se presentan, se distinguen tres formas clínicas de EC [2]:

- **Forma clásica:** síntomas gastrointestinales típicos (dolor abdominal, diarrea, vómitos, pérdida de peso), junto con daño en las

TABLA 1. Anticuerpos específicos en sangre en personas diagnosticadas de celiaquía.

Anticuerpos "anti-gluten"	Antigliadina (AGA)
	Antipéptidos desaminados de gliadina (PDG)
Anticuerpos "anti-transglutaminasa"	Antitransglutaminasa tisular (ATGT)
	Antiendomiso (AEM)
Inmunoglobulinas	IgA
	IgG

Fuente: Asociación de Celiacos y sensibles al Gluten [4].

Abreviaturas: AGA: Antigliadina, PDG: Antipéptidos desaminados de gliadina, ATGT: Antitransglutaminasa tisular, AEM: Antiendomiso, IgA: inmunoglobulina A, IgG: inmunoglobulina G.

vellosidades del intestino delgado, con hiperplasia de las criptas intestinales.

- **Forma atípica:** cuando las pruebas serológicas confirman la presencia de la EC, pero no hay daño intestinal ni los típicos síntomas gastrointestinales. Se manifiesta con síntomas extraintestinales y afecciones como osteoporosis, neuropatía o anemia.
- **Forma latente:** puede no producir síntomas y la mucosa intestinal permanece intacta, mientras que las pruebas genéticas y serológicas suelen indicar la presencia de la EC.

Cabe destacar que la prevalencia de la EC se ha visto incrementada en los últimos años por el aumento sustancial en el número de casos nuevos, debido a la mejora de herramientas de diagnóstico y un examen exhaustivo de las personas consideradas de alto riesgo de padecer este trastorno. A pesar de ello, muchos de los casos no se diagnostican correctamente y todavía se necesita mejorar las técnicas de diagnóstico de esta enfermedad [5].

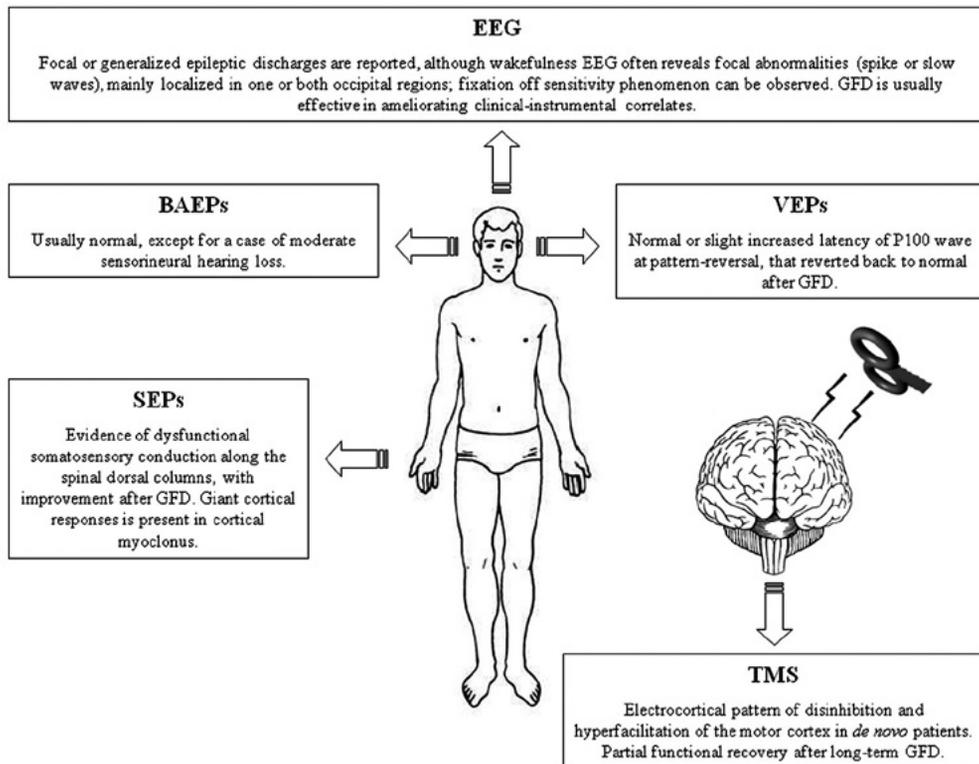
En cuanto a la GS, ésta se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos (malestar intestinal, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento) y extradigestivos en pacientes que no tienen evidencia de EC o alergia al trigo, cuyos síntomas clínicos desaparecen con una dieta sin gluten (GFD), y reaparecen con la ingesta de gluten. Hasta la fecha, no se han identificado marcadores biológicos específicos para la GS [6].

La presencia de síntomas gastrointestinales puede ofrecer una gran ventaja potencial para aquellos pacientes con sensibilidad a la inges-

ta de gluten, ya que aumenta sustancialmente sus posibilidades de ser diagnosticados y tratados precozmente, mientras que el diagnóstico de aquellos pacientes que presentan manifestaciones puramente extraintestinales puede retrasarse [3].

Los GRD pueden presentarse con una gran variedad de comorbilidades neurológicas y psiquiátricas [7]. Según la literatura, el mecanismo patogénico de los GRD que afecta a la fisiopatología de los trastornos del SNC se debe al desequilibrio de la serotonina o la neurotransmisión de opioides causada por el efecto del gluten y sus metabolitos en el SNC que, junto con las alteraciones de la barrera intestinal, determinan los síntomas neuropsiquiátricos, involucrando vías neurales y mecanismos inmunes y endocrinos [8] (Figura 1).

Las reacciones mediadas por gluten en el SNC incluyen anticuerpos de reacción cruzada, depósito de inmunocomplejos (Anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2 y 6 (ATGT)), citotoxicidad directa de células T, inmunocitotoxicidad y deficiencia de vitaminas y otros nutrientes secundarios a la malabsorción crónica [5,9]. Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de complicaciones neurológicas en las formas de EC atípicas o silenciosas, especialmente en pacientes de mayor edad en el momento del diagnóstico [9]. Esto significa que puede haber complicaciones puras del SNC y / o SNP. Así, se estima una prevalencia de síntomas neurológicos entre los individuos con EC diagnosticada de entre el 6 y el 10% y puede llegar al 42% en EC sin tratar [10].

FIGURA 1. Resumen que ilustra los principales hallazgos neurofisiológicos en pacientes con enfermedad celíaca.

Fuente: Pennisi et al, 2017 [9].

Abreviaturas: BAEP: potenciales evocados auditivos del tronco encefálico. EEG: electroencefalografía. GFD: dieta sin gluten. SEP: potenciales evocados somatosensoriales. TMS: estimulación magnética transcranial. PEV: potenciales evocados visuales.

Sin embargo, hoy en día, diferentes estudios afirman que las manifestaciones de la enfermedad neurocelíaca no están del todo bien estudiadas y, por lo tanto, debe mejorarse el diagnóstico diferencial en las consultas de neurología [11]. Tampoco está claro si la disfunción neuronal ocurre en todos los individuos con GRD o si esto se limita sólo a un subconjunto de estos pacientes. Tanto los factores causales como los mecanismos fisiopatológicos de la afectación neurológica siguen siendo un tema de debate [12].

Por lo tanto, son necesarias nuevas directrices sobre los GRD [5], de modo que se obtengan más datos que aclaren el vínculo entre el gluten y el cerebro, para poder establecer así un método de diagnóstico sensible y específico capaz de reconocer el proceso temprano, la progresión y las complicaciones de la enfermedad y establecer tratamientos eficaces [9].

Lo que sí dejan claro los investigadores es que la ataxia por gluten (GA) se asocia significativamente con los GRD. La GA se definió por primera vez en 1996 como una ataxia esporádica idiopática presente en individuos sensibles y genéticamente susceptibles a la exposición al gluten, con o sin enteropatía, como resultado de un daño inmunológico del cerebelo por los anticuerpos contra el gluten [5,13,14]. Su incidencia es mayor en adultos de mediana edad (48 años de media) con un inicio insidioso o rápidamente progresivo. Menos del 10% de los pacientes diagnosticados con GA padecen síntomas gastrointestinales. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con GA sí presentan EC tras analizar una biopsia de tejido intestinal [3,10]. Las manifestaciones clínicas de la GA son similares a las de otras ataxias e incluyen signos oculares como nistagmo evocado por la mirada (84%), disartria (66%), ata-

TABLA 2. Pregunta de investigación en formato PICO.

¿Qué relación existe entre la ingesta del gluten, en personas sensibles, y la ataxia?			
Población (Population)	Intervención (Intervention)	Comparación (Comparative)	Resultado (Outcomes)
Personas mayores de 18 años sensibles a la ingesta del gluten.	La ingesta de gluten es un factor de riesgo de la ataxia.	La nula relación entre la ingesta de gluten y la ataxia.	Sensibilidad y especificidad de la ingesta del gluten para el diagnóstico de la ataxia.

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 3. Palabras clave y su traducción al lenguaje documental.

Palabra clave	Traducción al lenguaje documental
Enfermedad celiaca	Celiac Disease / Coeliac disease
Gluten	
Ataxia	
Ataxia cerebelosa	Cerebellar Ataxia

Fuente: Elaboración propia.

xia de miembros superiores (75%), ataxia de miembros inferiores (90%), ataxia de la marcha (100%) y trastornos del movimiento adicionales como mioclonías, corea, temblor palatino y mioclonías opsoclónicas [13].

Por todo lo mencionado anteriormente, surge la siguiente pregunta de investigación en base al formato PICO (Tabla 2): ¿Qué relación existe entre la ingesta del gluten, en personas sensibles, y la ataxia?

2. Objetivos

El **objetivo general** de este estudio es, por tanto, analizar si existe relación entre la ingesta de gluten y la ataxia en personas adultas.

Para abordar el objetivo general, se plantean los siguientes **objetivos específicos**:

- Describir la relación entre el gluten y el sistema nervioso.
- Definir la 'ataxia por gluten'.
- Examinar los tratamientos para la ataxia relacionados con el gluten.

3. Material y métodos

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración

PRISMA [15], mediante la búsqueda de artículos científicos a través de las siguientes bases de datos: PubMed, Academic search complete, Cinhal, proQuest, ScienceDirect, SCOPUS.

3.1. Estrategias de búsqueda de información

Se ha elaborado una estrategia de búsqueda amplia, empleando una serie de palabras clave (o su traducción al lenguaje documental) (Tabla 3), identificadas tras la formulación de la pregunta PICO, y con la ayuda del operador booleano AND.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Se aplicaron diversos criterios de selección para la realización de la búsqueda (Tabla 4).

3.3. Selección de artículos

Una vez se identificaron los artículos que respondían a la pregunta y cumplían los criterios de inclusión establecidos, se realizó una lectura crítica para evaluar la calidad de éstos y hacer

TABLA 4. Criterios de inclusión y exclusión.

	Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Revisiones sistemáticas, estudio de cohortes, reporte de casos, casos observacionales, estudio poblacional y estudio transversal.	Artículos de opinión, revisiones narrativas y comunicaciones científicas.
Población	Estudios en humanos cuyos participantes sean adultos y de ambos sexos, con enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten, que padecen enfermedad neurológica.	Pacientes pediátricos con enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten, que padecen enfermedad neurológica o el resto de población. Además, de estudios preclínicos con animales de experimentación.
Periodo temporal	Estudios publicados entre 2017 y 2021.	Estudios publicados antes de 2017.
Idioma de publicación	Estudios en castellano o inglés.	Idiomas distintos a los mencionados.

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 5. Lista de chequeo para evaluación de la calidad de los artículos.

Item	Pregunta
1	¿La pregunta de investigación está claramente definida en el artículo?
2	¿El estudio presenta información del gluten y la asociación con enfermedades neurológicas, en especial la ataxia?
3	¿Los síntomas neurológicos en personas sensibles al gluten se determinan en la población sujeto incluido en el estudio?
4	¿Fueron reportadas las conclusiones hechas por los autores con los datos o análisis obtenidos en el estudio?
5	¿Tiene el documento una metodología clara para búsqueda sistemática (criterios de inclusión, términos MeSH)?

Fuente: Elaboración propia.

la selección final. Esta lectura se realizó a través de las plantillas establecidas según la metodología CASPe [16] para revisiones sistemáticas y estudios de casos y controles (Anexo 1), CARE [17] para reporte de casos (Anexo 2) y STROBE [18] para estudios transversales, de cohortes y observacionales (Anexo 3).

Una vez fueron seleccionados los artículos, se determinó su pertinencia mediante la verificación de una lista de chequeo previamente elaborada (Tabla 5). Finalmente, se realizó una evaluación de la calidad mediante la escala de evidencia de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Anexo 4) [19].

4. Resultados

Durante un periodo de tiempo comprendido entre los meses de julio y octubre de 2021 se realizaron diversas búsquedas en las bases de datos mencionadas, encontrándose 515 ar-

tículos. De estos artículos, se eliminó un gran número de ellos tras realizar una búsqueda de duplicados y aplicar los criterios de exclusión, quedando un total de 56 artículos. Finalmente, se seleccionaron y analizaron 14 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 6, Figura 2).

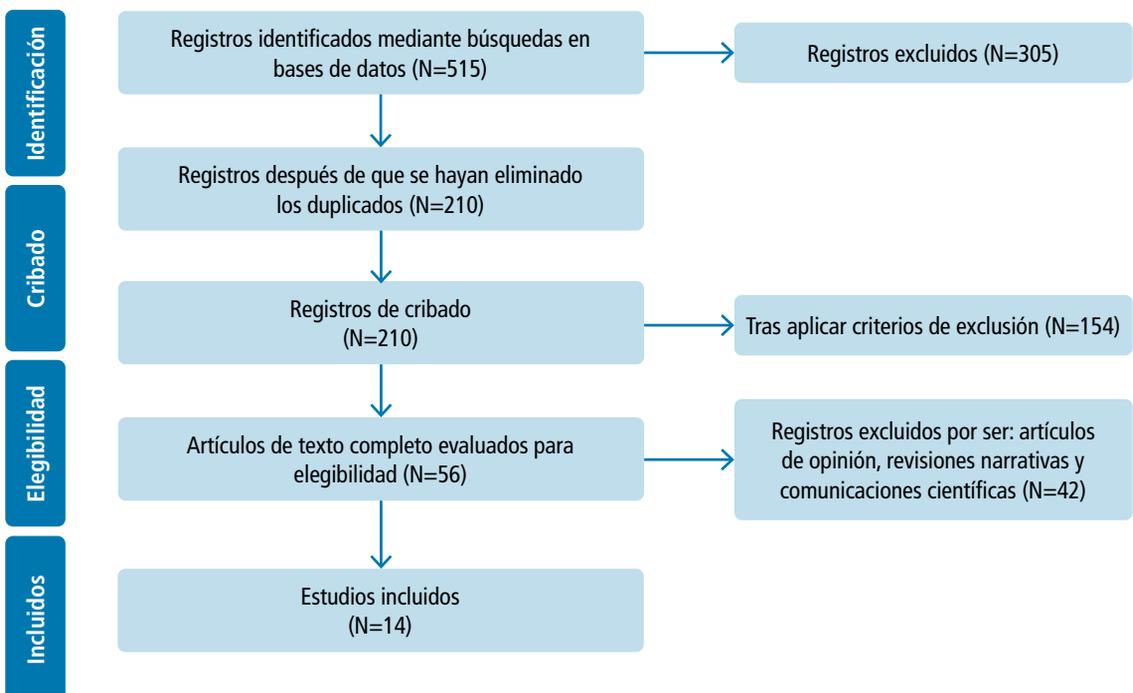
Con respecto a los estudios seleccionados, que se recogen en la tabla 7, la mayoría, el 64%, se ubican en Europa (Alemania, Países Bajos y Reino Unido), mientras que tres se han realizado en América (Estados Unidos y Brasil) y dos en Asia (Asia e India). Sin embargo, a pesar de las diferencias demográficas, los resultados obtenidos en 12 de los 14 estudios incluidos demuestran una mejoría clínica de la ataxia en pacientes con GA después de una estricta GFD. En cuanto a los otros dos estudios, uno de ellos no recoge información sobre esta relación [20] y el otro, que es una revisión sistemática, considera una limitación de los estudios revisados que no tuvieron un control estricto de la GFD [21].

TABLA 6. Resultados de la estrategia de búsqueda aplicada.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Encontrados	Relevantes	Seleccionados
PubMed	Celiac disease AND ataxia	270	117	6
	Celiac disease AND cerebellar ataxia	114	28	0
	Gluten AND ataxia	257	57	2
Academic search complete	Celiac disease AND ataxia	96	27	1
	Celiac disease AND cerebellar ataxia	31	12	0
	Gluten AND ataxia	117	30	1
Cinhal	Celiac disease AND ataxia	70	40	0
	Celiac disease AND cerebellar ataxia	24	10	0
	Gluten AND ataxia	72	24	0
proQuest	Celiac disease AND ataxia	473	13	2
	Gluten AND ataxia	20	7	0
ScienceDirect	Celiac disease AND ataxia	2.829	29	1
	Gluten AND ataxia	1.523	14	0
SCOPUS	Celiac disease AND ataxia	472	67	1
	Gluten AND ataxia	394	40	0
Total		6.762	515	14

Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 2. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia.

Siguiendo la clasificación propuesta por Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [19], los trabajos analizados se pueden clasificar en diferentes niveles de evidencia. Un nivel de evidencia 1 lo presentan el 21% de los trabajos provenientes de revisiones bibliográficas,

el 14% son estudios de cohortes que formarían parte de un nivel de evidencia 2, el 7% incluyen los estudios de casos y controles con un nivel de evidencia 3 y, finalmente, el 57% de los estudios se clasifican en un nivel de evidencia 4 al tratarse de reportes de casos, estudios transversales

TABLA 7. Principales características de los estudios incluidos en el análisis.

Autor del artículo	Año y lugar de publicación	Diseño e intervención	Variable evaluada	Tamaño muestral (pacientes) o n° de estudios	Resultados	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Hadjivassiliou et al [22]	2017, Reino Unido	Reporte de casos observacionales para evaluar el efecto de la GFD mediante espectroscopia de resonancia magnética del cerebelo en pacientes con GA.	Pacientes con ataxia esporádica idiopática con anticuerpos antigliadina positivos en ausencia de una causa alternativa para su ataxia.	117 pacientes	Después de una GFD estricta mejora clínica de la ataxia en pacientes con GA, observando una mejora del vermis cerebeloso mediante espectroscopia de resonancia magnética.	4	C
Zis et al [23]	2017, Reino Unido	Estudio transversal para investigar la presencia de TG6 en pacientes cuya manifestación neurológica parece ser principalmente periférica.	Pacientes con neuropatía por gluten.	28 pacientes	Alta prevalencia de anticuerpos contra TG6 en pacientes con neuropatía por gluten.	4	C
Hadjivassiliou et al [14]	2018, Reino Unido	Casos observacionales prospectivos sobre el efecto de una GFD en pacientes con ataxia y niveles bajos de anticuerpos AGA medidos mediante un ensayo comercial.	Pacientes consecutivos con ataxia y niveles séricos de AGA por debajo del punto de corte positivo para EC pero por encima de un punto de corte redefinido en el contexto de GA.	21 pacientes	Los pacientes con ataxia y títulos bajos de AGA se benefician de una GFD estricta.	4	C
Ashtari et al [20]	2019, Asia	Revisión sistemática para evaluar los datos relativos a la epidemiología de las GRD, centrada en el cambio de la prevalencia de las GRD notificadas en esta región.	Artículos que informaban de la prevalencia de al menos uno de los GRD en esta región.	66 estudios	La prevalencia de los GRD en la región de Asia-Pacífico muestra una gran heterogeneidad.	1a	A
Jain et al [12]	2019, India	Reporte de caso de EC subyacente en un caso de ataxia cerebelosa de etiología desconocida.	Mujer diagnosticada de EC con GA coexistente en ausencia de síntomas gastrointestinales.	1 paciente	La serología celiaca debe evaluarse siempre en caso de síntomas atáxicos después de descartar todas las demás etiologías posibles, ya que la dieta sin gluten sirve para curar los síntomas atáxicos.	4	C

Autor del artículo	Año y lugar de publicación	Diseño e intervención	Variable evaluada	Tamaño muestral (pacientes) o n° de estudios	Resultados	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Hadjivassiliou et al [24]	2019, Reino Unido	Estudio de cohortes prospectivo dirigido a establecer si la autoinmunidad de la TG6 en el contexto de pacientes con diagnóstico de EC es un marcador de la disfunción neurológica actual.	Pacientes que recibieron un nuevo diagnóstico de EC basado en una gastroscopia y biopsia duodenal.	100 pacientes	Los déficits neurológicos eran comunes y el 40% tenía anticuerpos circulantes contra TG6.	2b	B
Mearns et al [25]	2019, EEUU	Revisión sistemática de las manifestaciones neurológicas más comúnmente reportadas asociadas con la EC.	Pacientes con EC con al menos una manifestación neurológica de interés.	16 estudios	Los resultados sugieren un mayor riesgo de ataxia y neuropatía entre los pacientes con EC.	1a	A
Kharrazian et al [26]	2020, EEUU	Reporte de caso que ilustra la posible necesidad de implementar restricciones dietéticas de otras proteínas dietéticas de reacción cruzada además del gluten	Paciente que sufría GA en el que una GFD por sí sola no generó resultados clínicos significativos hasta que otros alimentos que reaccionan de forma cruzada con GAD-65 también se eliminaron de su dieta.	1 paciente	Las proteínas de la dieta además del gluten también pueden tener reacciones cruzadas con los sitios diana de GA.	4	C
Croall et al [27]	2020, Reino Unido	Estudio de casos y controles para investigar en personas con EC frente a controles sin EC, la evidencia de déficits cognitivos, problemas de salud mental y enfermedad de la materia blanca.	104 pacientes con EC: 53 de ellos fueron identificados por datos de la Estadística de Episodios Hospitalarios y 51 por autoinforme.	104 casos y 198 control	Los participantes con EC tenían un déficit cognitivo, indicios de un empeoramiento de la salud mental y cambios en la materia blanca, según el análisis de las imágenes cerebrales.	3a	B
Rouvroye et al [21]	2020, Países Bajos	Revisión sistemática para recopilar los hallazgos neuropatológicos existentes en GRD como un medio para ayudar a comprender la fisiopatología.	Estudios patológicos en pacientes con EC y GS, que padecen enfermedad neurológica.	32 estudios	Sugieren una patogénesis inmunomediada para GRD.	1a	A
Schmidt et al [28]	2020, Brazil	Reporte de caso de una paciente celíaca con ataxia cerebelosa y síntomas psiquiátricos.	Paciente que presentaba disfunciones cerebelosas y psiquiátricas.	1 paciente	Mejora de la perfusión cerebelosa y la remisión de las manifestaciones clínicas cerebelosas en un paciente con EC bajo una GFD.	4	C

Autor del artículo	Año y lugar de publicación	Diseño e intervención	Variable evaluada	Tamaño muestral (pacientes) o n° de estudios	Resultados	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Hadjivassiliou et al [29]	2021, Reino Unido	Casos observacionales retrospectivos para informar sobre las características clínicas y el tratamiento de los pacientes con ataxia cerebelosa progresiva asociada a anticuerpos anti-GAD.	Pacientes con ataxia progresiva y títulos serológicos elevados de anticuerpos anti-GAD (definidos como > 2000 U/ml, normal < 5).	50 pacientes	Existe un considerable solapamiento entre la ataxia anti-GAD y GA.	4	C
Hadjivassiliou et al [30]	2021, Reino Unido	Estudio de cohortes para caracterizar cualquier cambio en el fenotipo clínico (neurológico) de los pacientes del estudio e investigar las relaciones entre el estado de anticuerpos y la tasa de atrofia cerebral.	Pacientes con EC tras gastroscopia y biopsia duodenal.	30 pacientes	Evidencia de desarrollo de ataxia leve de la marcha en algunos pacientes con serología positiva para anticuerpos contra el gluten 7 años después de la primera evaluación. Se encontró una tasa de atrofia significativamente mayor en el cerebelo de aquellos pacientes que todavía tenían anticuerpos positivos en el seguimiento.	2b	B
Newrick et al [31]	2021, Reino Unido	Reporte de casos para detallar su presentación clínica, hallazgos clínicos y de neuroimagen. Además de la estrategia de tratamiento con inmunoterapia.	Casos de ataxia de gluten de inicio rápido, una ataxia cerebelosa inmunomediada debido a la GS.	3 pacientes	Consideración temprana de una ataxia cerebelosa inmunomediada y el inicio de inmunoterapia para prevenir el daño cerebeloso irreversible.	4	C

Fuente: Elaboración propia.

Abreviaturas: EC: enfermedad celiaca. GFD: dieta libre de gluten. TG6: anticuerpo anti-transglutaminasa 6. GRD: trastornos relacionados con el gluten. AGA: anticuerpos antigliadina. GA: gluten ataxia. GAD-65: descarboxilasa-65 del ácido glutámico. GS: gluten sensitivity.

y casos observacionales prospectivos y retrospectivos. La información referente a los sesgos de los diferentes estudios incluidos se puede consultar en el Anexo 5.

5. Discusión

En este trabajo, centrado en el análisis de la relación entre la GA y el gluten, se han identifica-

do 14 artículos recientes, de diverso origen geográfico y nivel de evidencia y recomendación (desde reportes de casos hasta revisiones sistemáticas) que, en su conjunto, alertan sobre la importancia de conocer la verdadera prevalencia de la GA e investigan si la ingesta de gluten agrava sintomatológicamente a los pacientes con esta patología, si una GFD estricta es el mejor tratamiento para esta patología y cuál puede ser la verdadera causa de la GA.

5.1. Epidemiología

La GA comenzó a tener una presencia continua en la bibliografía desde hace poco más de dos décadas [32], aunque la prevalencia de GA es baja y se cree que los datos pueden estar subestimados.

Ashtari et al [20] explican en su estudio que esta baja prevalencia puede deberse a que se realizan estudios con un tamaño de muestra pequeños y pruebas experimentales incompletas, haciendo que dicha patología no sea reconocida como una enfermedad importante, en gran medida por la falta de información e investigación. En esta misma línea, Jain et al [12] explican en su estudio que la GA a menudo no es identificada, por la falta de información que tienen los profesionales de dicha sintomatología al no ser reportada por los pacientes y que, por consiguiente, los médicos no atribuyen dichas causas a la GA. Hadjivassiliou et al [30] añaden que los pacientes que presentan esta patología son en promedio 10 años mayores que aquellos que presentan EC con síntomas gastroenterológicos. Este mismo autor, en un estudio anterior, sugiere que el 67% de los pacientes con EC ya tienen síntomas neurológicos y/o signos de disfunción neurológica en el momento del diagnóstico de EC [24].

Es posible que el aumento de consumo de la dieta mediterránea en todo el mundo, incluyendo una amplia variedad de alimentos que contienen gluten, haya contribuido a un incremento de las enfermedades relacionadas con dicho cereal [33]. Esta posibilidad se plantea en el estudio de Ashtari et al [20] realizado en la región de Asia y el Pacífico, en el que, aunque no reportaron datos exactos sobre la prevalencia de GA, el rango de la incidencia de EC desde el año 1991 al 2018 aumentó de 0,23% a 1,41% en población sana y de 1% a 11,8% en población de alto riesgo.

5.2. Patogénesis de la GA

En principio, la causa exacta de la GA se desconoce, pero lo que sí es cierto es que comer gluten agrava el cuadro en estos pacientes. Así

pues, son mucho los autores que describen esta causa como el resultado de una reacción autoinmune que afecta especialmente al cerebelo, por anticuerpos contra el gluten [25,26,30,31]. Jain et al [12] respaldan esta hipótesis, pero plantean también otra diferente: la GA podría estar provocada por la malabsorción coexistente de la EC o GS, que conduce a deficiencias vitamínicas.

Más detalladamente, los hallazgos neuropatológicos que descubrieron Rouvroye et al [21] en su estudio, muestran la pérdida de células de Purkinje, atrofia cerebelosa y gliosis, especialmente en la capa granular, además de atrofia del núcleo dentado. Por otro lado, dichos hallazgos no se limitaron al cerebelo, sino que involucraron otras partes del SNC que están estrechamente relacionadas con el cerebelo, como la protuberancia, el núcleo olivar inferior y el tálamo.

5.3. Diagnóstico y tratamiento de la GA

El estudio de Kharrazian et al [26] afirma que el diagnóstico de GA es vital ya que es una de las pocas causas tratables de una ataxia esporádica.

Hadjivassiliou et al [14,22] y Mearns et al [25] confirman que la presencia o ausencia de enteropatía no es un requisito previo para su diagnóstico. De hecho, hasta el 50% de los pacientes con GA no tienen enteropatía, pero aun así se benefician de una GFD. Por lo tanto, Kharrazian et al [26] plantean que la GA se debe considerar en todos los pacientes con ataxia esporádica, independientemente de si tienen síntomas abdominales.

A la hora del diagnóstico, es importante utilizar los marcadores serológicos correctos para la GA. Por un lado, diferentes autores como Zis et al [23], Hadjivassiliou et al [24,30], Croall et al [27] y Schmidt et al [28] consideraron un marcador específico para las manifestaciones neurológicas de los GRD, la transglutaminasa TG6, presente en un subconjunto de neuronas en la corteza cerebelosa (células de Purkinje), núcleos cerebelosos y el tálamo, con una presencia del 73% en pacientes con GA. Por otro lado, otros autores como Hadjivassiliou et al [14,30], Mearns et al [25] y Rouvraye et al [21] muestran

que el AGA también se puede utilizar comúnmente como biomarcador. Sin embargo, Schmidt et al [28] concluye que los AGA se pueden encontrar en el 12% de la población sana y en otras patologías como en la ataxia espinocerebelosa tipo 2, mientras que los TG6 son específicos de las enfermedades relacionadas con el gluten en las que la manifestación primaria es neurológica.

Como se ha mencionado anteriormente, el 86% de los estudios incluidos en esta revisión sistemática afirman que se produce una mejoría clínica de la ataxia en pacientes con GA transcurridos 6-12 meses bajo una estricta GFD. Para evaluar la gravedad de la ataxia, Hadjivassiliou et al [14, 22, 24, 30] demuestran el uso de la espectroscopía de resonancia magnética (MRS) como herramienta fiable y útil para el seguimiento de pacientes con GA al ser una técnica que permite evaluar el metabolismo celular dentro de los órganos de interés. Entre sus ventajas detallan que es una herramienta empleada de manera rutinaria y ofrece resultados reproducibles a partir de mediciones objetivas de la proporción de N-acetilaspártato a creatinina (NAA/ Cr), principal medida tanto en la GA como en las ataxias inmunomediadas, al reflejar el funcionamiento celular del cerebelo. Newrick et al [31] añade que dicho marcador sensible de disfunción cerebelosa permite el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Según plantean Hadjivassiliou et al [14,22, 29,30], Kharrazian et al [26] y Croall et al [27], la eliminación serológica de todos los anticuerpos parece tener el potencial para estabilizar y revertir parcialmente el daño inmunológico del cerebelo, siendo necesario seguir una GFD estricta, ya que los pacientes sin una buena adherencia tan sólo mejoraron un 25%, de acuerdo a los estudios de MRS, frente al 98% de los que tomaron una GFD estricta.

En todo caso, no todos los estudios encontraron resultados positivos al retirar el gluten de la dieta. Así, el estudio de Rouvroye et al [21] muestra que la adherencia a una GFD no pareció influir en los síntomas neurológicos, ya que dichos síntomas progresaron lentamente a pesar del inicio de una GFD. Sin embargo, estos re-

sultados podrían estar sesgados, debido a que en dicho informe no se dispuso de datos sobre la rigurosidad de la GFD o la serología.

A pesar de seguir una estricta GFD, en muchos de los pacientes puede persistir cierto grado de lesión del cerebelo y pueden permanecer síntomas refractarios asociados con la lesión del cerebelo, como inestabilidad postural, mareos, disimetría, etc, según muestra Kharrazian et al [26]. Hadjivassiliou et al [22] describen dos posibles explicaciones para entender la permanencia de estos síntomas refractarios, una que fuese una EC refractaria que requiriese un tratamiento adicional con inmunosupresión, y la otra explicación sería un diagnóstico alternativo para la ataxia que no fuese evidente en el momento del diagnóstico de la GA.

En el estudio de reportes de casos de Newrick et al [31] se muestra la necesidad de utilizar un tratamiento inmediato con inmunoterapia, en los casos rápidamente progresivos, para evitar una mayor agresión al cerebelo mientras la GFD comienza a surtir efecto.

Por otro lado, el estudio de Kharrazian et al [26] da otro punto de vista ya que, según sus resultados, la inmunosupresión y la farmacoterapia no son formas prácticas de tratamiento para la GA, ofreciendo la rehabilitación física para mejorar la plasticidad del cerebelo como tratamiento prometedor.

Según explican Hadjivassiliou et al [22] existen varios problemas para seguir una adecuada GFD. Así, algunos de los pacientes encuentran los productos sin gluten desagradables y/o caros, de manera que, mientras que los pacientes con síntomas gastrointestinales pueden tener una mayor motivación para adherirse a la dieta, los pacientes con síntomas neurológicos pueden tener un menor aliciente en adherirse, si ven que el beneficio sintomático no aparece de forma inmediata. Por ello, a la hora de iniciar el tratamiento con la GFD, la enfermería tiene un papel muy importante en cuanto a la promoción de la salud relacionada con la alimentación, tanto para explicar a los pacientes las pautas dietéticas a seguir dando claves de los productos alimenticios aptos y asequibles económicamente para el paciente, como para motivarles y llevar un control a largo plazo de los mismos puesto

que los beneficios neurológicos pueden no manifestarse hasta un año después [22].

5.4. Limitaciones y fortalezas del estudio

Como limitaciones de la revisión, es remarcable que la mayor parte de los estudios encontrados (13 de 14) tienen como autor, coautor o autor de la bibliografía referente, al profesor Marios Hadjivassiliou. A pesar de que se trata de un experto mundial en el tema, los resultados sugieren que podría haber habido una determinación positiva y un sesgo de derivación de los pacientes seleccionados en sus estudios. Por lo tanto, se requieren más estudios independientes, como el artículo de Asthari [20], que permitan contrastar los resultados de Hadjivassiliou y su grupo.

Como fortaleza, se puede destacar que este estudio puede servir para proporcionar visibilidad a esta problemática patológica, subestimada a los ojos de la mayoría de los profesionales sanitarios y, además, puede servir para el planteamiento de futuras líneas de investigación necesarias para la GA, explorar más profundamente la relación que comparte la ingesta de gluten con la GA en toda la población con EC o GS, empleando cohortes más grandes para poder establecer un correcto diagnóstico diferencial y cuantificar la verdadera prevalencia de dicha patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012, 367 (25): 2419-26.
2. Grzegorzółka P, Jarzyna R. The impact of gluten ingestion on pathogenesis of neurological disorders. *Phmd*. 2019, 73: 197-215.
3. Zis P, Hadjivassiliou M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2019, 21 (3): 10.
4. Serrano JI. Asociación de celíacos y sensibles al gluten. Disponible en: Definición|ACSG (celiacosmadrid.org)
5. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019, 7 (5): 583-613.
6. Makhlouf S, Messelmani M, Zaouali J, Mrissa R. Cognitive impairment in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: review of literature on the main cognitive impairments, the imaging and the effect of gluten free diet. *Acta Neurol Belg*. 2018, 118 (1):21-27.
7. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, Parisi P. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epub*. 2019, 99: 106393.

6. Conclusión

De acuerdo con las evidencias científicas recogidas tras la revisión bibliográfica, podemos concluir que:

1. El principal problema de la GA es que se trata de una patología poco conocida por los profesionales sanitarios y la población en general, relativamente poco investigada, y, por todo ello, probablemente, de prevalencia subestimada.
2. Las manifestaciones neurológicas que ocasiona la GA pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes a largo plazo, y de manera irreversible, al no estar establecidos diagnósticos estandarizados.
3. Diversos estudios han comprobado que la GFD puede ser el tratamiento para la GA, sin embargo, todavía faltaría por realizar más estudios acerca de su eficacia en combinación con otros tratamientos, debido a que la GFD por sí sola tarda entre 6 y 12 meses en conseguir resultados. Es necesario que el equipo profesional sanitario, enfermeros y médicos, lleve a cabo revisiones periódicas para controlar la adherencia a la GFD y comprobar que se produce la eliminación de todos los anticuerpos.
4. Se puede afirmar que existe una relación entre la ingesta de gluten y el sistema nervioso, en este caso, la GA.

8. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev.* 2017, 30 (1): 25-35.
9. Pennisi M, Bramanti A. Neurophysiology of the "Celiac Brain": Disentangling Gut-Brain Connections. *PMC.* 2017, 11: 498.
10. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol.* 2020, 54 (1): 8-21.
11. Mulder CJJ, Rouvroye MD, van Dam AM. Transglutaminase 6 antibodies are not yet mainstream in neuro-coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2018, 50 (1): 96-97.
12. Jain D, Bhaduri G, Giri K, Balania V, Jain P. Underlying coeliac disease in a case of cerebellar ataxia with unknown etiology. *Arch Clin Cases.* 2021; 6(1): 22-25.
13. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Razzaghi MR, Zali MR. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* 2020, 20 (1): 258.
14. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Zis P, Croall I, Shanmugarajah PD, Sarrigiannis PG, Trott N, Wild G, Hoggard N. The Significance of Low Titre Antigliadin Antibodies in the Diagnosis of Gluten Ataxia. *Nutrients.* 2018, 10 (10): 1444.
15. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010, 6 (7): e1000097.
16. Santamaría O, Rafael. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe). Elsevier. 2017, páginas 100-101.
17. Martínez M, Gerardo. Revisión metodológica para escribir y publicar casos clínicos: aplicaciones en el ámbito de la nutrición. *Scielo.* 2015, 32(5):1894-1908.
18. Vicedecanato de Investigación y postgrado de la facultad de Medicina de la Universidad de los ANDES. Guía para la revisión y el reporte de literatura científica. Disponible en: https://www.uandes.cl/images/noticias/2018/Noviembre/06/Gui%26%23769%3Ba%20para%20la%20revisio%26%23769%3Bn%20de%20literatura%20cienti%26%23769%3Bfica_VF.pdf
19. Manterola C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. chil. infectol.* 2014, 31 (6): 705-718
20. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Aghdaei HA, Rostami-Nejad M, Busani L, Tavirani MR, Zali MR. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-Pacific region: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019, 28 (1): 95-105.
21. Rouvroye MD, Zis P, Van Dam AM, Rozemuller AJM, Bouma G, Hadjivassiliou M. The Neuropathology of Gluten-Related Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020, 12 (3): 822.
22. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Shanmugarajah P, Hoggard N. Effect of gluten-free diet on cerebellar MR spectroscopy in gluten ataxia. *Neurology.* 2017, 89 (7): 705-709.
23. Zis P, Rao DG, Sarrigiannis PG, Aeschlimann P, Aeschlimann DP, Sanders D, Grünewald RA, Hadjivassiliou M. Transglutaminase 6 antibodies in gluten neuropathy. *Dig Liver Dis.* 2017, 49 (11).
24. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, Sarrigiannis PG, Sanders DS, Aeschlimann P, Grünewald RA, Armitage PA, Connolly D, Aeschlimann D, Hoggard N. Neurologic Deficits in Patients With Newly Diagnosed Celiac Disease Are Frequent and Linked With Autoimmunity to Transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019, 7 (13): 2678-2686.
25. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, Lebowitz B, Hadjivassiliou M. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019, 11 (2): 380.
26. Kharratian D. Gluten Ataxia Associated with Dietary Protein Cross-Reactivity with GAD-65. *MDPI.* 2020, 3 (3): 24.
27. Croall ID, Sanders DS, Hadjivassiliou M, Hoggard N. Cognitive Deficit and White Matter Changes in Persons With Celiac Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2020, 158 (8): 2112-2122.

28. Schmidt, J.J., Schmidt, G.J., Tolentino, J.C. et al. A serial SPECT-CT study in a celiac disease patient with cerebellar ataxia and psychiatric symptoms. *Neurol Sci.* 2020, 42 (4).
29. Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Shanmugarajah PD, Sanders DS, Grünewald RA, Zis P, Hoggard N. Clinical Characteristics and Management of 50 Patients with Anti-GAD Ataxia: Gluten-Free Diet Has a Major Impact. *Cerebellum.* 2021, 20 (2): 179-185.
30. Hadjivassiliou M, Croall ID, Grünewald RA, Trott N, Sanders DS, Hoggard N. Neurological Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Coeliac Disease Presenting to Gastroenterologists: A 7-Year Follow-Up Study. *Nutrients.* 2021, 13 (6): 1846.
31. Newrick L, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Recognition and management of rapid-onset gluten ataxias: case series. *Cerebellum Ataxias.* 2021, 8 (1): 16. 31
32. Hernández-Lahoz C, Mauri Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten. *Rev Neurol.* 2011, 53: 287-300.
33. Diaz V, Magallares L, Fernandez B. ¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celiacos? *Evid Pediatr.* 2013, 9:1.

ANEXO 1. Análisis del artículo Rouvroye et al, 2020 [27] utilizando la herramienta de lectura crítica CASPe [15]

¿Los resultados de la revisión son válidos?	
¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? Sí	Población de estudio: pacientes adultos con enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten, que padecen enfermedad neurológica. Intervención realizada: recopilar los hallazgos neuropatológicos existentes en GRD como un medio para ayudar a comprender la fisiopatología. Resultados: sugiere respuestas inmunológicas tanto humorales como mediadas por células.
¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? Sí	Estudios clínicos originales.
¿Estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? Sí	Base de datos empleada (Pubmed)
¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? No	
Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? Si.	
¿Cuáles son los resultados?	
<p>¿Cuál es el resultado global de la revisión? ¿Y la precisión del resultado?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los hallazgos neuropatológicos en el contexto de ataxia por gluten mostraron pérdida de células de Purkinje, atrofia cerebelosa y gliosis, especialmente en la capa granular con atrofia del núcleo dentado también. • Los hallazgos no se limitaron al cerebelo, sino que involucraron a otras partes del sistema nervioso central que están estrechamente relacionadas con el cerebelo, como la protuberancia o el tálamo. 	
¿Son los resultados aplicables en tu medio?	
¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? Sí	
¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? Sí, relata que los hallazgos neuropatológicos en los trastornos neurológicos relacionados con el gluten están muy extendidos y no se limitan al cerebelo.	

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 2. Análisis del artículo Jain et al, 2021 [12] utilizando la herramienta de lectura crítica STROBE [18]

Título	
Se describe el punto más relevante del caso junto con las palabras "reporte del caso clínico"	Sí
Palabras clave	
Indica de dos a cinco palabras que faciliten a los lectores interesados la búsqueda de este reporte	Sí
Resumen	
Se realiza de manera estructurada, mencionando qué aporta de nuevo el caso, los principales síntomas y hallazgos clínicos del paciente, resultados de laboratorio, diagnósticos, intervenciones, evolución del paciente y las conclusiones o lecciones que se pueden obtener del caso en particular.	Sí
Introducción	
Breve preámbulo de los antecedentes del caso, haciendo referencia a la literatura médica correspondiente.	Sí

Información del paciente	
Se describe los antecedentes importantes del paciente como información demográfica, principales síntomas y el motivo por el cual llega a la consulta, detalles sobre enfermedades concomitantes pertinentes e intervenciones previas y sus resultados.	Sí
Hallazgos clínicos	
Narración con lujo de detalle de los datos más importantes relacionados con el padecimiento, que se encontraron en la exploración física.	Sí
Línea de tiempo/calendario	
En caso de ser necesario, se realiza una tabla o figura que describa fechas o periodos y acontecimientos, que se encontraron en la exploración física.	No
Evaluación diagnóstica	
Se incluye y se analiza los resultados de las pruebas empleadas (laboratorio o imagen), los problemas para llegar al diagnóstico, el razonamiento diagnóstico y diagnósticos diferenciales, así como el pronóstico cuando procede (por ejemplo, estadio o gravedad de la enfermedad).	Sí
Intervención terapéutica realizada	
Detalla el o los tipos de intervención, ya sea quirúrgica, farmacológica, preventiva, etc, especificando dosis, concentración, duración o número de cirugías y menciona cualquier cambio que haya ocurrido en el manejo, con la respectiva justificación.	Sí
Seguimiento y resultados	
Resume el desarrollo del paciente durante su evolución, incluyendo evaluaciones médicas de seguimiento, resultados importantes, observaciones y tolerabilidad con respecto a las intervenciones terapéuticas, cambios en las pruebas después de la intervención, mejoría o deterioro y si ocurrió algún evento adverso importante durante el tratamiento.	Sí
Discusión	
Describe los puntos fuertes y las limitaciones del caso, la similitud y diferencia con la literatura publicada, resaltar las novedades y detalles importantes, justifica las conclusiones y destacar el nuevo conocimiento que se obtiene del caso en particular.	Sí
Perspectiva del paciente	
Si es posible, incluye la experiencia o perspectiva del paciente en cuanto a su caso.	No
Consentimiento informado	
Se especifica si se solicitó consentimiento informado.	Sí

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 3. Análisis del artículo Hadjivassiliou et al, 2021 [30] utilizando la herramienta de lectura crítica CARE [17]

Título y resumen	
Indica, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual	Sí
Proporciona en el resumen una sinopsis y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado	Sí
Introducción	
Explicar las razones y el fundamento científico de la investigación	Sí
Indica los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecífica	Sí

Métodos	
Presenta al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio	Sí
Describe el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos	No
Proporciona los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de los participantes	Sí
Define claramente todas las variables, de respuesta, exposiciones, predictoras, confundidoras y modificadoras del efecto	Sí
Para cada variable de interés: proporciona las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración	Sí
Especifica todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de riesgos	Sí
Especifica cómo se determinó el tamaño muestral	Sí
Explica cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis	Sí
Resultados	
Describe el número de participantes en cada fase del estudio. Describe las razones de la pérdida de participantes en cada fase	Sí
Describe las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión	Sí
Describe el número de eventos resultados, o bien proporciona medias resumen a lo largo del tiempo	Sí
Proporciona estimulaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión. Especifica los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.	Sí
Otros análisis	
Describe otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	Sí
Discusión	
Resume los resultados principales de los objetivos del estudio.	Sí
Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razona tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier sesgo.	No
Proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.	Sí
Discute la posibilidad de generalizar los resultados.	Sí
Otra información	
Especifica la financiación de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el artículo.	Sí

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 4. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford [19]

Nivel evidencia	Tipo de estudio	Grado recomendación
1a	Revisión Sistemática (ES con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria)	A
1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	
1c	Estudios eficiencia demostrada por la práctica clínica	
2a	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	B
2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	
2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	
3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad	
3b	Estudios de casos y controles individuales	C
4	Serie de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad	
5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso	D

Fuente: <http://www.cebm.net>

Abreviaturas: RS: revisión sistemática.

ANEXO 5. Tipos de sesgos hallados en los estudios incluidos

	Sesgo de selección	Sesgo muestral	Sesgo de abandono	Sesgo de idioma
Hadjivassiliou et al, 2017 [20]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Zis, et al, 2017 [21]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Hadjivassiliou et al, 2018 [14]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Ashtari et al, 2019 [22]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Jain et al, 2019 [12]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Hadjivassiliou et al, 2019 [23]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Mearns et al, 2019 [24]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Kharrazian et al, 2020 [25]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Croall et al, 2020 [26]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Rouvroye et al, 2020 [27]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Schmidt et al, 2020 [28]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Hadjivassiliou et al, 2021 [29]	Verde	Verde	Rojo	Rojo
Hadjivassiliou et al, 2021 [30]	Verde	Verde	Verde	Rojo
Newrick et al, 2021 [31]	Verde	Verde	Verde	Rojo

Fuente: Elaboración propia.

Las celdas verdes hacen referencia a que el artículo no presenta ese sesgo y las celdas rojas a que si lo presenta. *Sesgo de selección:* Error en la elección de los individuos o grupos que participan en un estudio. *Sesgo muestral:* distorsión de un análisis estadístico, debido al método de recolección de muestras. *Sesgo de abandono:* abandono del estudio (dejar de participar o rehusar a seguir colaborando) o por desaparición del individuo que se está siguiendo (muerte, cambio de ciudad, etc.). *Sesgo de idioma:* los estudios han incluido artículos en un único idioma.